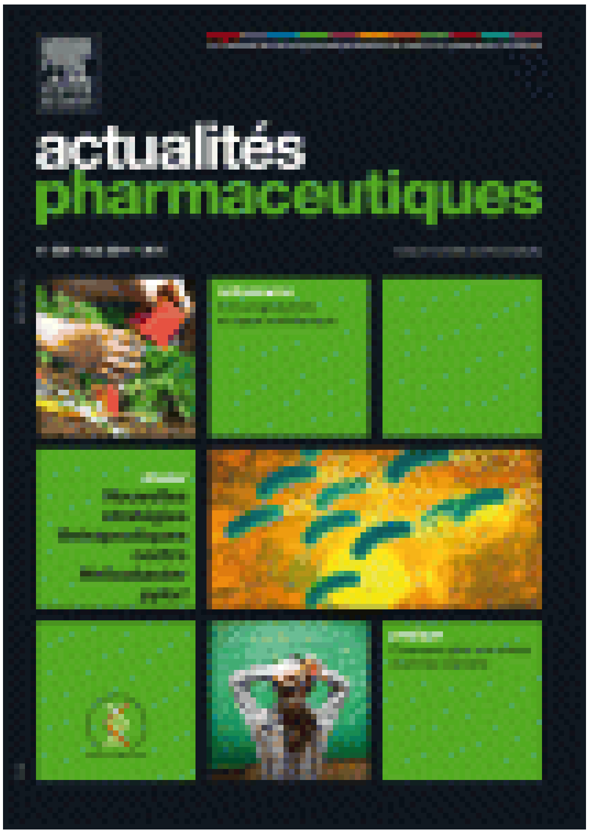


ACTUALITES PHARMACUETIQUES



Volume 55, Issue 561,
Pages 1-32
(Décembre 2016)

actualités pharmaceutiques

© 2016 Elsevier Masson SAS, société par actions simplifiée à associé unique, au capital de 47 275 384 euros • Siège social : 65, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux • RCS Nanterre B 542 037 031 • Standard : 01 71 16 55 00 • Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre chiffres de votre correspondant.

Actualités pharmaceutiques
(10 n^{os}/an + 4 carnets de formation)
• Abonnements individuels
Particuliers : 238 €
• Étudiants (sur justificatif) : 110 €
• Abonnements institutionnels
France : 300 € / UE + Suisse : 381 €
Reste du monde : 381 €
• Prix de vente au numéro : 33 €

Imprimé par : Jouve
53101 Mayenne.

Commission paritaire :
n° 1017 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Indexation
Revue indexée sur Science Direct, Scopus

Les différentes familles d'antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques ont été, avec l'imipramine et l'amitriptyline, les premières molécules créées contre la dépression. Plus récemment, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine se sont beaucoup développés. Leur efficacité est proche de celle des tricycliques, et leur tolérance bien meilleure. Les indications de ces médicaments se sont étendues à des entités autres que la dépression. L'enjeu devient de les différencier et de tenter de dégager des profils plus ou moins spécifiques.

Mots clés - antidépresseur tricyclique ; dépression ; inhibiteur de la monoamine oxydase ; inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; syndrome sérotoninergique

The different families of antidepressants. Tricyclic antidepressants were, along with imipramine and amitriptyline, the first molecules created to treat depression. More recently, serotonin reuptake inhibitors have developed significantly. Their efficacy is similar to that of tricyclics, with greater tolerance. The indications of these drugs have extended to conditions other than depression. The challenge is now to differentiate between them and attempt to identify more or less specific profiles.

Keywords - depression; monoamine oxidase inhibitor; serotonin reuptake inhibitor; serotonin syndrome; tricyclic antidepressant

Nathalie NIEDERHOFFER[a]
Maître de conférence

Nelly ETIENNE-SELLOUM[a]
Maître de conférence, praticien hospitalier

Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie
74 route du Rhin, BP 60024,
67401 Illkirch cedex, France

[b]UFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Les antidépresseurs, également appelés thymoanaleptiques, sont capables, moyennant un délai de quelques semaines, d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale, particulièrement invalidante pour le patient, son entourage et la société, et hautement à risque (suicide, déliquescence du réseau social et familial).

La dépression, une physiopathologie caractéristique

Les premiers traitements antidépresseurs spécifiques, iproniazide (Marsilid®) et imipramine (Tofranil®), apparus à la fin des années 1950, sont à l'origine de la théorie physiopathologique monoaminergique de la dépression et de la plupart des traitements actuels [1].

Altérations des transmissions neuronales

Des altérations des transmissions neuronales au niveau des voies centrales noradrénergiques et sérotoninergiques seraient responsables de l'apparition des épisodes dépressifs [2]. Cette théorie physiopathologique, proposée dès 1965, trouve son origine dans des observations cliniques d'effets indésirables inattendus :

- un effet euphorisant et une hyperactivité chez des patients traités avec l'iproniazide, antituberculeux, inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) responsable de la dégradation des bioamines telles que la noradrénaline ou la sérotonine ;
- l'apparition d'un syndrome dépressif chez des patients traités par la réserpine, antihypertenseur majeur des années 1970 inhibant le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT, pour *Vesicular Monoamine Transporter*), nécessaire au stockage de ces dernières dans les vésicules de sécrétion.

C'est ainsi que le mécanisme d'action général de la grande majorité des médicaments antidépresseurs actuellement utilisés est largement centré sur leur impact sur la biodisponibilité de la noradrénaline et de la sérotonine, par réduction de la recapture neuronale présynaptique des médiateurs ou diminution de leur dégradation.

Défauts de neurotransmissions

Des travaux récents [3,4] ont impliqué des défauts de neurotransmissions dopaminergiques, cholinergiques, GABA-ergiques et glutamatergiques (récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique [NMDA]) dans les processus conduisant à la dépression. De la même manière, le délai d'action des antidépresseurs (deux à trois semaines) suggère que la pathologie ne peut être imputée directement et uniquement à un déficit en médiateurs. Le bénéfice thérapeutique ferait intervenir d'autres effets, notamment neurotrophiques et/ou neuroprotecteurs, et potentiellement d'autres acteurs (cytokines, *Corticotropin Releasing Factor* [CRF], neuropeptides…).

* *Auteur correspondant.*
Adresse e-mail : sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.018

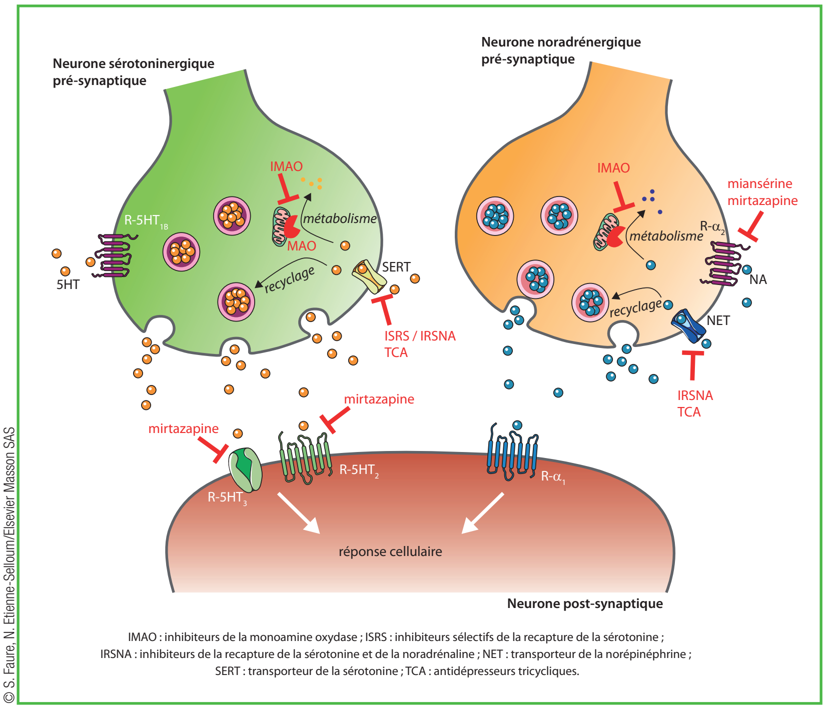


Figure 1. Cibles pharmacologiques des antidépresseurs [5].

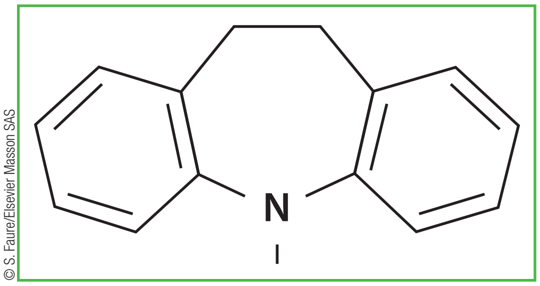


Figure 2. Structure moléculaire de base des antidépresseurs tricycliques.

Différentes classes, mais des mécanismes d'action proches

Le mécanisme d'action des antidépresseurs est largement centré sur l'impact synaptique de ces médicaments. En particulier, les antidépresseurs tricycliques (TCA) inhibent les transporteurs membranaires de la recapture présynaptique de la noradrénaline (transporteur NET) et/ou de la sérotonine (transporteur SERT). Le blocage de la recapture neuronale des médiateurs permet leur accumulation dans la fente synaptique et amplifie ainsi leurs effets, notamment au niveau post-synaptique (*figure 1*) [5]. Les TCA présentent une structure moléculaire caractéristique (*figure 2*).

Antidépresseurs tricycliques

✦ **Le premier TCA,** l'imipramine, a été commercialisé en France en 1958. Depuis, de nombreux analogues ont été développés (*tableau 1*), avec une sélectivité plus ou moins marquée pour les transporteurs NET et SERT :

- non sélectifs NET/SERT (imipramine, amitriptyline, clomipramine, trimipramine, dosulépine, doxépine, amoxapine) ;
- sélectif NET (maprotiline).

Les TCA présentent d'autres effets pharmacologiques pouvant expliquer certains de leurs effets indésirables :

- anticholinergique périphérique et central M1 (effets atropiniques) ;
- antihistaminique H_1 (effet sédatif) ;
- bloqueur adrénergique alpha (effet central sédatif) ;
- bloqueur $5HT_2$ post-synaptique (effet anxiolytique).

✦ **Les apparentés aux TCA** sont d'apparition relativement récente et possèdent des particularités propres à chaque spécialité. De structure bi-, tri- ou tétracyclique, ils ne présentent pas la toxicité des imipraminiques – ils sont souvent dépourvus d'effets anticholinergiques ou cardiaques – et démontrent généralement une efficacité comparable à celle des TCA de référence (imipramine) lors des essais comparatifs. Sont ainsi distinguées la miansérine (Athymil®) de structure tétracyclique, agissant par blocage des récepteurs alpha-2 présynaptiques, la mirtazapine (Norset®) et la tianeptine (Stablon®).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

De seconde génération, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des substances qui, comme leur nom l'indique, inhibent la recapture de la sérotonine (5-HT) consécutive au blocage sélectif et de haute affinité du transporteur SERT [4]. De ce fait, le taux de 5-HT augmente dans la fente synaptique, ce qui amplifie l'action de la sérotonine sur tous les récepteurs. Par rapport aux TCA, ils ont une spécificité d'action sur le système sérotoninergique, ce qui, *a priori*, aurait des avantages :

- leur seul effet central serait l'action sur la dépression ;
- leur bonne tolérance cardiaque (par comparaison aux imipraminiques) permettrait de les utiliser préférentiellement chez la personne âgée.

Le bupropion, d'abord utilisé comme antidépresseur

Le bupropion (Zyban®), utilisé comme aide au sevrage tabagique sous une présentation à libération prolongée, l'était initialement comme antidépresseur aux États-Unis [6]. Il inhibe la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Ses effets indésirables les plus fréquents sont l'insomnie, l'anxiété et la bouche sèche. Il est contre-indiqué chez les épileptiques car il peut faciliter l'apparition de crises.

Tableau 1. Principaux médicaments antidépresseurs.

Classes	Dénomination	Présentation	Posologie quotidienne recommandée	Demi-vie
TCA à action intermédiaire	Imipramine (Tofranil®)	Cp 10-25 mg	75-150 mg en une à trois prises avant 16 heures	9-20 heures
	Clomipramine (Anafranil® + G)	Cp et gél. 10-25 mg, cp séc. 75 mg	75-150 mg (max 250 mg) en une à trois prises	21 heures
		Sol inj. 12,5 mg/mL (IM ou IV)	50-75 mg (IV), 100-150 mg (IM)	
	Dosulépine (Prothiaden®)	Cp 75 mg, gél. 25 mg	75-100 mg en une à trois prises	30 heures
TCA à action sédative	Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil® + G)	Cp 25-50 mg, sol. buv. (gouttes) 4 %	A : 75-150 mg E > 6 ans : 1 mg/kg en une à trois prises	22-40 heures
		Sol. inj. 25 mg/mL (IM ou IV lente)	A : 25-50 mg (max 100 mg)	
	Trimipramine (Surmontil®)	Cp 25 mg, cp séc. 100 mg, sol. buv. 4 %	75-150 mg en une à trois prises	24 heures
	Maprotiline (Ludiomil®)	Cp 25-75 mg	75-150 mg en une à trois prises	45 heures
	Doxépine (Quitaxon®)	Cp séc. 10-50 mg	10-300 mg en une à trois prises	10 heures
		Sol. inj. 12,5 mg/mL (IM ou IV)	12,5-50 mg (IV), 100-150 mg (deux injections IM)	
	Amoxapine (Defanyl®)	Cp 50-100 mg	100-400 mg en une à trois prises	8 heures
ISRS à action psychotonique	Fluoxétine (Prozac® + G)	Cp séc. 20 mg, gél. 20 mg Sol. buv. 4 mg/mL	A : 20 mg (max 60 mg) E > 8 ans : 10 mg (max 20 mg) en une prise (matin)	4-6 jours
ISRS à action intermédiaire	Fluvoxamine (Floxyfral® + G)	Cp séc. 50-100 mg	A : 100 mg en une prise (soir) (max 300 mg en deux à trois prises)	17-22 heures
	Paroxétine (Deroxat®, Divarius® + G)	Cp séc. 20 mg, susp. buv. 2 mg/mL	20 mg en une prise	24 heures
	Sertraline (Zoloft® + G)	Cp séc. 50 mg, gél. 25-50 mg	50 mg en une prise (repas) (max 200 mg)	22-36 heures
	Citalopram (Séropram® + G)	Cp séc. 20 mg	20-40 mg en une prise	33 heures
		Sol. buv. 40 mg/mL	16-24 mg en une prise (posologie réduite car biodisponibilité supérieure sous forme buvable)	
		Sol. inj. 20 mg/0,5 mL (IV lente)	20-40 mg	
	Escitalopram (Séroplex® + G)	Cp 5 mg, cp séc. 10-15-20 mg, sol. buv. (gouttes) 20 mg/mL	10 mg en une prise (max 20 mg)	30 heures
IRSNA à action intermédiaire	Venlafaxine (Effexor® + G)	Gél. LP 37,5-75 mg	75 mg en une prise (max 375 mg)	5 heures
	Milnacipran (Ixel® + G)	Gél. 25-50 mg	100 mg en deux prises	8 heures
	Duloxétine (Cymbalta®)	Gél. gastro-rés. 30-60 mg	60 mg en une prise	12 heures

A : adulte ; E : enfant ; G : génériques ; IM : intramusculaire ; IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; IV : intraveineux ; LP : libération prolongée ; TCA : tricycliques

Les principaux ISRS sont la fluoxétine, qui représente un tiers des ventes d'antidépresseurs en France, la fluvoxamine, la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram et la sertraline [1].

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

De troisième génération, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont appelés également "*dual-action*" antidépresseurs car ils agissent à la fois sur les voies noradrénergiques (blocage du transporteur NET) et sérotoninergiques (blocage de SERT). Ces antidépresseurs, comme la mirtazapine (Norset®), la venlafaxine (Effexor®) ou le milnacipran (Ixel®), se sont beaucoup développés en raison d'une efficacité semblable à celle des TCA, mais avec un bien meilleur profil de tolérance : effets anticholinergiques faibles, voire nuls, et absence de toxicité cardiaque. Prescrits en première intention dans le traitement des épisodes dépressifs, leurs indications se sont par ailleurs étendues à des entités autres que la dépression.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les IMAO bloquent les enzymes responsables de la dégradation des bioamines cérébrales, ce qui conduit

à une plus grande biodisponibilité dans la synapse (*figure 1*). Les deux isoformes A et B de la monoamine oxydase (MAO) diffèrent l'une de l'autre par leur affinité de substrat, la MAO-A dégradant préférentiellement la noradrénaline et la sérotonine, et la MAO-B dégradant la dopamine.
Ainsi, trois types d'IMAO sont distingués selon leur sélectivité pour les isoformes A et B :

- **les IMAO non sélectifs comme l'iproniazide (Marsilid®),** l'antidépresseur le plus ancien, commercialisé en 1956, de structure chimique proche de celle de l'isoniazide, qui était initialement destiné au traitement de la tuberculose avant de se révéler être un puissant antidépresseur, et qui possède une action irréversible, c'est-à-dire que l'activité enzymatique est bloquée jusqu'à une nouvelle synthèse, ce qui explique sa longue durée d'action ;
- **les IMAO-A, représentés par le moclobémide (Moclamine®),** qui inhibent de manière réversible et spécifique la MAO de type A, également indiqués dans le traitement de la dépression, et qui sont mieux tolérés que les IMAO non sélectifs ;
- **les IMAO-B, réversibles et spécifiques de la MAO de type B,** à localisation essentiellement cérébrale, les deux molécules disponibles (sélégiline, Déprényl® et rasagiline, Azilect®) étant indiquées dans la maladie de Parkinson.

L'efficacité des IMAO est comparable à celle des TCA de référence, mais ils ne sont plus proposés en première intention en raison de leur maniement délicat (nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses). Ces produits sont ainsi réservés aux états dépressifs résistants et représentent moins de 1 % des prescriptions.

Agomélatine

L'agomélatine (Valdoxan®), analogue de la mélatonine, est l'antidépresseur le plus récent puisqu'il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2009.
Son mécanisme d'action le distingue des autres antidépresseurs :

- agoniste des récepteurs de la mélatonine MT_1 et MT_2, l'agomélatine permettrait une resynchronisation du cycle veille/sommeil, très souvent perturbé lors des épisodes dépressifs ;
- l'action antagoniste vis-à-vis du récepteur inhibiteur $5HT_{2c}$ conduirait à une augmentation des taux de noradrénaline et de dopamine au niveau du cortex préfrontal ;
- enfin, la mélatonine étant normalement synthétisée à partir de sérotonine, l'apport d'un analogue exogène diminuerait les besoins de synthèse endogène et augmenterait ainsi indirectement la biodisponibilité en sérotonine.

D'efficacité similaire aux antidépresseurs de référence, l'agomélatine est proposée uniquement en deuxième intention, en raison du manque de recul et d'un risque d'atteinte hépatique.

Intérêt du millepertuis dans certaines manifestations dépressives

✦ **Le millepertuis (Mildac®), un phytomédicament disponible sans prescription médicale,** possède une indication démontrée cliniquement dans les manifestations dépressives légères et transitoires. En revanche, son efficacité dans les épisodes dépressifs majeurs n'est pas avérée.

✦ **L'action du millepertuis sur la dépression** résulterait d'effets combinés complémentaires retrouvés avec les différentes classes d'antidépresseurs. Ainsi, il a été montré que l'extrait de la plante aurait des propriétés inhibitrices sur la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, sur la monoamine oxydase, mais également une action sur la sécrétion de la mélatonine [7].

✦ **Si le millepertuis est plutôt bien toléré,** les limites liées à son usage résident surtout en son potentiel d'interactions médicamenteuses majeur. En effet, il s'agit d'un puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome 3A4, responsable du métabolisme de nombreux médicaments, en particulier des antivitamines K (AVK).

La pharmacocinétique des antidépresseurs

La pharmacocinétique des antidépresseurs est propre à chaque classe.

Antidépresseurs imipraminiques

La biodisponibilité des antidépresseurs imipraminiques est variable d'un sujet à un autre (de 25 à 65 % environ, jusqu'à 95 % chez certains patients traités à la maprotiline), de même que la demi-vie plasmatique, comprise entre 8 et 45 heures (*tableau 1*). Par ailleurs, la liaison aux protéines est importante (> 85 %) [3].
Les caractéristiques pharmacocinétiques de la plupart des composés permettent une seule administration quotidienne, de préférence avant 16 heures pour les médicaments à action intermédiaire (risque d'insomnie) ou au coucher pour les molécules à composante sédative.
Le métabolisme des antidépresseurs imipraminiques est essentiellement hépatique : l'effet de premier passage est important, réduisant la biodisponibilité après administration par voie orale d'environ 50 % par rapport à l'administration parentérale. La plupart des métabolites générés sont actifs, avec une demi-vie supérieure ou égale à celle de la molécule-mère. L'inactivation est obtenue par oxydation, puis glucuroconjugaison,

aboutissant à des composés hydrosolubles éliminés dans les urines (deux tiers) ou les fèces (un tiers) ; le pourcentage de produit éliminé sous forme active est faible (≤ 5 %).

Antidépresseurs ISRS

Les antidépresseurs ISRS sont bien absorbés après administration orale[1]. Toutefois, certains subissent un effet de premier passage hépatique important, réduisant la biodisponibilité orale. Cette dernière est en moyenne d'environ 50 % (80 % pour le citalopram et son énantiomère, l'escitalopram) ; elle est généralement non modifiée par la prise alimentaire, sauf pour la sertraline, ce qui conduit (sa biodisponibilité étant augmentée en présence d'aliments) à recommander de l'administrer pendant les repas. La liaison aux protéines plasmatiques est élevée (≥ 80 % pour la plupart des molécules).

Les demi-vies sont généralement prolongées, mais extrêmement variables selon les produits (*tableau 1*) : celle de la fluoxétine est de quatre à six jours, celle de son métabolite de quatre à 16 jours (ce qui explique la persistance des produits dans l'organisme pendant cinq à six semaines après l'arrêt du traitement), alors que celle des autres ISRS est d'environ 20-30 heures.

Le métabolisme hépatique est très important et peut être réalisé par une ou plusieurs isoformes de cytochromes P_{450} (CYP). Ainsi, la fluoxétine et la fluvoxamine sont largement métabolisées par le CYP2D6, alors que le métabolisme de l'escitalopram implique majoritairement CYP2C19. À l'opposé, le métabolisme de la sertraline fait intervenir de multiples voies, y compris le CYP3A4, le CYP2C19 et le CYP2B6 ; de la même façon, la biotransformation du citalopram est réalisée par le biais des CYP2C19 (environ 40 %), CYP3A4 (environ 30 %) et CYP2D6 (environ 30 %). Les métabolites de la fluoxétine (déméthylfluoxétine = norfluoxétine), du citalopram (notamment le didéméthylcitalopram) et de l'escitalopram (déméthylescitalopram et didéméthylescitalopram) sont pharmacologiquement actifs. En revanche, la métabolisation de la fluvoxamine, de la paroxétine et de la sertraline donne lieu à de nombreux métabolites, dont les principaux sont pharmacologiquement peu actifs.

L'élimination se produit majoritairement (environ 60 %) par voie rénale, à l'exception de la sertraline dont les métabolites sont excrétés dans les fèces et dans l'urine en quantités équivalentes, et du citalopram, dont l'élimination rénale est très minoritaire (15 %).

Antidépresseurs IRSNA

Les antidépresseurs IRSNA sont tous bien absorbés après administration orale. Leur biodisponibilité est très variable (40-45 % pour la venlafaxine, 32-80 % pour la duloxétine, 85 % pour le milnacipran), de même que la liaison aux protéines plasmatiques (de 13 % pour le milnacipran à plus de 95 % pour la duloxétine). Les demi-vies plasmatiques moyennes sont proches et relativement courtes (entre 5 et 12 heures ; *tableau 1*).

Le métabolisme hépatique fait intervenir principalement les isoformes 2D6, 3A4 et 1A2 du CYP (*encadré 1*). La venlafaxine est métabolisée par le CYP2D6 en son principal métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine dont la demi-vie est deux fois celle de la molécule-mère, et par le CYP3A4 en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine. Les produits de la métabolisation du milnacipran et de la duloxétine sont pharmacologiquement inactifs.

L'élimination se fait par voie urinaire et moins de 10 % des molécules-mères sont retrouvées sous forme inchangée dans les urines.

Antidépresseurs IMAO

Après administration orale, l'absorption des antidépresseurs IMAO est rapide et complète. La biodisponibilité est élevée (> 80 % après la prise répétée de moclobémide) et les demi-vies sont courtes (2-4 heures pour le moclobémide et 5-7 heures pour l'iproniazide). Les IMAO sont pratiquement entièrement métabolisés (moins de 1 % de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée). Les métabolites formés, majoritairement inactifs, sont excrétés essentiellement par voie rénale.

Agomélatine

L'agomélatine est rapidement et correctement (≥ 80 %) absorbée après administration orale. La biodisponibilité absolue est faible (< 5 % à la dose thérapeutique orale), la liaison aux protéines plasmatiques atteint 95 % et la demi-vie est comprise entre une et deux heures. L'agomélatine est métabolisée majoritairement par le

Encadré 1. Des antidépresseurs inhibiteurs des cytochromes P_{450}

✦ **Plusieurs antidépresseurs** inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont inhibiteurs des cytochromes P_{450} (CYP) :
- la fluvoxamine est un inhibiteur puissant du CYP1A2 et un inhibiteur modéré du CYP2C et du CYP3A4 ;
- la sertraline et la venlafaxine inhibent le CYP2D6 de manière faible à modérée ;
- l'escitalopram est inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6 ; il peut également entraîner une faible inhibition du CYP2C19.

✦ **Ces propriétés** doivent être prises en compte en cas d'association avec des médicaments métabolisés par ces isoenzymes, en particulier ceux dont la marge thérapeutique est étroite.

Note

[1] La paroxétine est très largement distribuée dans les tissus, puisque seulement 1 % de la dose absorbée reste dans le compartiment plasmatique.

Tableau 2. Indications additionnelles des antidépresseurs.

Antidépresseurs	Trouble anxieux généralisé	Trouble panique	Trouble obsessionnel compulsif	Phobie sociale	État de stress post-traumatique	Boulimie
Clomipramine (Anafranil®)		X	X			
Fluvoxamine (Floxyfral®)			X			
Fluoxétine (Prozac®)			X			X
Paroxétine (Deroxat®)	X	X	X	X	X	
Sertraline (Zoloft®)		X	X	X	X	
Citalopram (Séropram®)		X				
Escitalopram (Séroplex®)	X	X	X	X		
Venlafaxine (Effexor®)	X	X		X		
Duloxétine (Cymbalta®)	X					

CYP1A2 et, pour une faible part, par les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19. Les principaux métabolites sont inactifs et éliminés rapidement par voie urinaire. Enfin, l'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable.

Les indications des antidépresseurs

Si l'indication première des antidépresseurs reste la prise en charge de la dépression, des extensions d'indications concernent d'autres entités psychiatriques comme les troubles du comportement, mais également d'autres contextes pathologiques tels que la prise en charge thérapeutique de certaines douleurs neurogènes.

États dépressifs caractérisés ou majeurs

Les états dépressifs caractérisés ou majeurs constituent l'indication principale et commune à tous les médicaments antidépresseurs, mis à part ceux à base de millepertuis. Les ISRS et IRSNA représentent les traitements de première intention chez l'adulte. Les TCA sont plutôt recommandés dans les épisodes dépressifs d'intensité moyenne à sévère, ou en cas d'intolérance ou d'échec du traitement par ISRS/IRSNA évalué après quatre à six semaines d'administration. Ces différents produits, notamment la clomipramine et la venlafaxine, sont aussi proposés en prévention des rechutes chez des patients en récidive, les posologies employées dans ce cas étant inférieures à celles recommandées lors de la prise en charge curative. Les antidépresseurs apparentés aux TCA, mirtazapine et miansérine, ont montré une bonne efficacité chez les patients plus âgés et sont intéressants lorsque la dépression est associée à des difficultés d'endormissement ou à des troubles du sommeil, en raison de leur fort potentiel sédatif. Enfin, les IMAO sont réservés aux états dépressifs sévères et résistants aux autres thérapies.

Épisodes dépressifs chez l'enfant et l'adolescent

Seules l'amitriptyline et la fluoxétine possèdent une AMM dans le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères de l'enfant et de l'adolescent. Le traitement antidépresseur médicamenteux ne doit être instauré qu'en cas de non-réponse à l'issue de quatre à six séances de prise en charge psychothérapeutique, et toujours en association avec celle-ci. Enfin, son intérêt doit être réévalué périodiquement.

Troubles anxieux et névrotiques

Les troubles anxieux et névrotiques font partie des indications de certains antidépresseurs. Ainsi, outre leur utilisation dans le traitement des états dépressifs, les ISRS sont utilisés dans le traitement de divers troubles névrotiques (*tableau 2*), tout comme la clomipramine et deux IRSNA, la venlafaxine et la duloxétine. Par ailleurs, la paroxétine et la sertraline, dont l'efficacité n'est pas démontrée dans le trouble dépressif de l'enfant, sont indiquées chez les enfants (âgés de plus de 6 ans) et les adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif (TOC). Même si les essais cliniques réalisés dans ces nouvelles indications ne démontrent pas forcément de supériorité vis-à-vis des benzodiazépines utilisées traditionnellement, le profil de tolérance est généralement plus favorable. Le risque de pharmacodépendance et d'usage détourné est également beaucoup plus modeste.

Indications secondaires

Certaines indications secondaires concernent essentiellement les antidépresseurs imipraminiques.

✦ **Dans l'énurésie nocturne de l'enfant (de plus de 6 ans),** le traitement par imipramine, clomipramine ou amitriptyline est réservé aux cas où toute pathologie organique a été exclue. Les posologies préconisées (généralement de 0,5 à 1 mg/kg/jour) sont faibles par

rapport à celles utilisées dans la dépression ; l'augmentation des doses, si elle est nécessaire, doit se réaliser de façon progressive. L'action sédative éventuelle est mise à profit en administrant le médicament le soir au coucher et l'effet anticholinergique périphérique constitue un avantage dans cette indication.

✦ **En cas de migraine (traitement de fond) ou d'algies rebelles,** l'imipramine, la clomipramine et l'amitriptyline peuvent être utilisées. L'amitriptyline, particulièrement efficace en prophylaxie de la migraine, fait partie des traitements recommandés en première intention dans cette indication.

✦ **Le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte** par imipramine, clomipramine ou duloxétine doit être initié à doses faibles, augmentées progressivement par paliers si besoin. La posologie efficace est très variable selon les individus et doit tenir compte des médicaments analgésiques éventuellement associés. Le traitement d'entretien doit se faire à la plus petite dose efficace et son intérêt doit être réévalué périodiquement.

Dans les états dépressifs liés à la schizophrénie (en association avec un antipsychotique), akinésie ou syndrome dépressif chez les patients parkinsoniens et la cataplexie de la narcolepsie, il est possible de prescrire de l'imipramine ou de la clomipramine.

Formes injectables

Les formes injectables (clomipramine, amitriptyline, doxépine et citalopram) par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV), réservées à l'adulte, sont justifiées en traitement d'attaque, principalement en cas de dépression ou de TOC. L'administration par voie IV n'est pratiquée qu'en milieu hospitalier ; le patient doit être maintenu alité durant environ une heure après la fin de la perfusion. Pour la voie IM, il est conseillé de débuter à doses progressives pendant une semaine pour atteindre une posologie quotidienne efficace, répartie généralement en deux injections. Le relais par la voie orale à doses bioéquivalentes doit intervenir dès qu'une amélioration est obtenue.

Les contre-indications des antidépresseurs

Tous les antidépresseurs sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients.

Antidépresseurs imipraminiques

Les antidépresseurs imipraminiques sont contre-indiqués en cas de : troubles sévères de la conduction cardiaque, infarctus du myocarde récent ; glaucome par fermeture de l'angle ; hypertrophies et adénomes prostatiques, troubles urétro-prostatiques, en raison du risque de rétention urinaire.

Antidépresseurs ISRS

Les antidépresseurs ISRS sont contre-indiqués dans les cas suivants : insuffisance rénale sévère (citalopram et escitalopram) ; allongement de l'intervalle QT, congénital ou acquis (citalopram et escitalopram) ; grossesse et allaitement (fluoxétine).

Antidépresseurs IRSNA

Les antidépresseurs IRSNA sont contre-indiqués dans certaines situations : hypertrophies et adénomes prostatiques, troubles urétro-prostatiques (risque de rétention urinaire ; milnacipran) ; insuffisance hépatique ou rénale sévère (duloxétine) ; hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, maladie coronarienne sévère ou instable (milnacipran, duloxétine) ; grossesse et allaitement (milnacipran, duloxétine) ; enfant âgé de moins de 15 ans (milnacipran, duloxétine) ou de moins de 18 ans (venlafaxine).

Antidépresseurs IMAO

Les antidépresseurs IMAO sont contre-indiqués dans les cas suivants : HTA, insuffisance cardiaque, antécédents vasculaires cérébraux (iproniazide) ; syndrome délirant ou maniaque (iproniazide), état confusionnel (moclobémide) ; phéochromocytome, atteinte hépatique, alcoolisme chronique, sujet âgé (iproniazide) ; porphyries ; grossesse et allaitement ; enfant âgé de moins de 15 ans.

Autres antidépresseurs

Les autres antidépresseurs ne peuvent être employés dans certains contextes : porphyries (miansérine, mirtazapine) ; maladie cœliaque, antécédent d'agranulocytose (miansérine) ; insuffisance hépatique (agomélatine) ; grossesse et allaitement ; enfant âgé de moins de 15 ans.

Grossesse et allaitement

L'utilisation des antidépresseurs est toujours déconseillée au cours de la grossesse (innocuité non démontrée et/ou présence d'effets indésirables) et de l'allaitement du fait du passage, voire de la concentration des produits, dans le lait maternel ; par exemple, la concentration de clomipramine dans le lait maternel est égale ou supérieure à celle retrouvée dans le sang. La grossesse et l'allaitement constituent des contre-indications strictes pour certains : milnacipran, duloxétine, fluoxétine et IMAO [8].

Les effets indésirables des antidépresseurs

Si chacune des classes d'antidépresseurs présente des effets secondaires spécifiques, en lien avec le mécanisme d'action, avec des effets anticholinergiques

propres aux TCA, certains effets indésirables sont retrouvés pour l'ensemble des molécules.

Effets communs

Des effets sont communs à tous les antidépresseurs, car directement liés à la pathologie dépressive.

✦ **Des réactions paradoxales anxieuses, des délires, voire des hallucinations** (formes de dépressions névrotiques, patients psychotiques) et une inversion trop rapide de l'humeur avec virage maniaque (patients souffrant de troubles maniaco-dépressifs) en font partie.

✦ **Une aggravation de l'état dépressif** caractérise la première période du traitement (les 15 premiers jours environ) et trouverait son origine dans le mécanisme d'action des médicaments. En effet, suite à l'augmentation de la biodisponibilité de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, le seuil de concentration des médiateurs qui stimulent les autorécepteurs inhibiteurs présynaptiques ($5HT_{1B}$ et adrénergique alpha-2, respectivement) serait atteint rapidement *(figure 1)*, ce qui aurait pour conséquence de diminuer l'exocytose de sérotonine et/ou de noradrénaline, d'où une aggravation des symptômes.

✦ **Une augmentation du risque suicidaire** peut être observée avec, là aussi, un risque majoré en début de traitement en raison d'une levée des inhibitions comportementales (effet précoce), alors que l'amélioration de l'humeur dépressive n'est pas encore obtenue. Le risque suicidaire est particulièrement important dans les formes névrotiques de dépression et chez le sujet jeune (< 25 ans).

✦ **Un effet rebond ou un syndrome de sevrage** peut survenir à l'arrêt du traitement. Les symptômes (irritabilité, anxiété, vertiges, troubles du sommeil, syndrome pseudo-grippal avec rhinorrhée, myalgie, malaise, nausées, vomissements, diarrhées et frissons), parfois sévères, apparaissent habituellement dans les quatre à sept jours suivant l'arrêt et durent en moyenne une semaine. Un traitement prolongé, une posologie élevée, un arrêt brutal ou une demi-vie courte de l'antidépresseur constituent des facteurs de risque de survenue d'un syndrome de sevrage.

✦ **Ces effets communs impliquent des précautions d'emploi** qu'il convient de respecter. Une surveillance doit être mise en place, en particulier en début de traitement, afin de détecter rapidement tout signe de comportement hostile (agressivité, attitude d'opposition, colère) ou suicidaire (idées ou menaces suicidaires, tentatives de passage à l'acte). La survenue de symptômes tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité ou la nervosité nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite. L'arrêt du traitement doit toujours être progressif (diminution de la dose chaque semaine ou chaque mois, étalée sur plusieurs semaines ou mois) et programmé avec le patient. Le respect de ces règles est essentiel pour réduire les risques d'apparition d'un syndrome de sevrage. L'utilisation doit être prudente chez les conducteurs et utilisateurs de machines (effet sédatif plus ou moins marqué), ainsi qu'en cas d'épilepsie ou d'antécédents convulsifs.

Effets spécifiques aux antidépresseurs imipraminiques

Les effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques sont très nombreux et fréquents. Ils sont cependant le plus souvent dose-dépendants et bénins, ne nécessitant que rarement l'arrêt complet du traitement (*encadré 2*).

✦ **Les effets neuropsychiques sont liés aux effets centraux :** anxiété, insomnies (TCA à action intermédiaire ou psychotonique), somnolence, sédation, inhibition psychomotrice (effet anti-H_1 des TCA sédatifs), tremblements, baisse du seuil épileptogène, confusion (sujet âgé).

✦ **Les effets atropiniques sont liés aux propriétés parasympatholytiques :** sécheresse buccale (> 50 % des patients), constipation, douleurs abdominales, mydriase et troubles de l'accommodation avec risque de glaucome chez les malades ayant un angle irido-cornéen fermé, tachycardie, dysurie avec risque de rétention urinaire.

✦ **Les effets cardiovasculaires** retrouvés sont les suivants : hypotension orthostatique, troubles de la conduction et du rythme cardiaque (effet *quinidine-like*) potentiellement mortels en cas de surdosage (risque majeur avec les TCA).

✦ **D'autres effets** peuvent survenir : troubles sexuels (baisse de libido, dysfonction érectile), prise de poids, troubles hématologiques, réactions allergiques,

Encadré 2. Intoxication aux antidépresseurs tricycliques

✦ **Les principales complications d'une intoxication aux antidépresseurs tricycliques** sont d'ordres cardiaque (troubles de la conduction, arythmies, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque) et neurologique (rigidité musculaire, convulsion, troubles de la conscience, coma).

✦ **Les symptômes apparaissent dans les quatre heures après l'ingestion** et culminent à 24 heures. Le pronostic vital peut être engagé et le risque persiste pendant quatre à six jours, du fait des propriétés pharmacocinétiques de ces produits. En l'absence d'antidote, le traitement est surtout symptomatique, après avoir procédé à une vidange gastrique. Le patient doit être maintenu sous surveillance continue (fonction cardiaque, gaz du sang et électrolytes) pendant au moins 72 heures.

troubles du bilan hépatique, caries dentaires (traitement prolongé).

✦ **Lors d'un traitement par TCA, la surveillance** doit être renforcée chez :

- les patients épileptiques, ou ayant des antécédents d'épilepsie, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène (la survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement) ;
- les sujets âgés, en raison d'une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, la confusion mentale et la sédation (risque de chutes), d'une altération des fonctions rénales et hépatiques (risque de surdosage), de la présence d'une éventuelle hypertrophie prostatique et, enfin, d'un risque supérieur de constipation chronique. Dans cette population, la posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie minimale recommandée, puis augmentée très progressivement si besoin, en maintenant la surveillance clinique ;
- les personnes atteintes d'affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- les patients hyperthyroïdiens ou ceux recevant des hormones thyroïdiennes (possibilité de majoration des effets indésirables cardiaques) ;
- les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale, en raison du risque majoré de surdosage et de la possibilité d'effets indésirables hépatiques.

Effets spécifiques aux antidépresseurs ISRS/IRSNA

Les effets secondaires des ISRS et des IRSNA sont variables suivant les molécules, mais globalement peu importants ; ils sont plus fréquents chez les personnes âgées.

✦ **Les effets digestifs** sont directement liés à la stimulation sérotoninergique, fréquents surtout en début de traitement (10 à 20 % des cas), mais disparaissent assez vite : nausées, vomissements, douleurs abdominales et, à un moindre degré, diarrhées ou constipation (*encadré 3*).

✦ **Des réactions neuropsychiques** sont susceptibles de survenir : asthénie, anxiété, nervosité, agitation intérieure, euphorie, confusion mentale, troubles du sommeil (insomnie, somnolence diurne), céphalées, tremblements, vertiges, troubles extrapyramidaux et akathisie (impatiences).

✦ **D'autres retentissements** sont retrouvés : perte ou augmentation de l'appétit, perte ou prise de poids, hypersudation, troubles sexuels, effets anticholinergiques rares (sécheresse buccale, accommodation), hyponatrémie, élévation des transaminases hépatiques, leucopénie, éruptions cutanées.

✦ **Les IRSNA peuvent avoir des effets cardiovasculaires :** tachycardie, pic hypertenseur, voire HTA, effet *amphetamine-like* (stimulation noradrénergique).

Encadré 3. Syndrome sérotoninergique : conduite à tenir

L'apparition d'un syndrome sérotoninergique impose l'arrêt immédiat du traitement. Il est lié à un surdosage ou à des associations avec d'autres médicaments agissant sur les voies sérotoninergiques, et se traduit par un ensemble de symptômes d'ordres digestif (diarrhées), végétatif (sueurs, dysrégulation thermique), moteur (tremblements, convulsions), neuropsychique (confusion, agitation, troubles de la conscience, coma) et éventuellement cardiovasculaire (hypertension artérielle, tachycardie, allongement de l'intervalle QT). Potentiellement fatal, il nécessite une surveillance médicale cardiorespiratoire et neurologique pendant au moins 24 heures.

✦ **La iatrogénie spécifique des ISRS et IRSNA nécessite de respecter certaines précautions d'emploi :**

- la posologie doit être réduite d'environ 50 % en cas d'insuffisance hépatique (risque de surdosage) et chez le sujet âgé (majoration des effets indésirables) ;
- en cas d'insuffisance rénale, les posologies du milnacipran et de la venlafaxine doivent être abaissées de 50 à 75 %, en fonction des valeurs de clairance de la créatinine ;
- pour les IRSNA, l'utilisation doit se faire avec prudence et sous surveillance en cas de pathologie cardiovasculaire (HTA, cardiopathie) ;
- pour les ISRS, l'emploi se fait avec prudence en cas d'antécédent d'anomalies de l'hémostase ou en association avec des médicaments augmentant le risque de saignement ou modifiant l'hémostase, ainsi qu'en cas de risque d'hyponatrémie.

Effets indésirables spécifiques aux antidépresseurs IMAO

✦ **Les principaux effets secondaires,** beaucoup plus marqués et fréquents avec les IMAO non sélectifs, sont de types :

- neuropsychique (anxiété, agitation, euphorie, insomnie, céphalées, vertiges, éblouissements, sueurs) ;
- cardiovasculaire (hypotension orthostatique, tachycardie, pic hypertenseur ; *encadré 4*) ;
- immuno-allergique (rash, prurit, urticaire, hépatites cytolytiques) ;
- divers (nausées, constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire).

✦ **De ces effets découlent des précautions d'emploi** propres aux IMAO :

- une surveillance de la pression artérielle (effets indésirables cardiovasculaires, notamment hypotension orthostatique) et des fonctions rénale et hépatique (modification du métabolisme), la posologie devant être réduite de 30 à 50 % en cas d'insuffisance hépatique sévère ;
- une utilisation prudente chez le sujet âgé du fait d'une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique (risque de chutes) et d'une altération possible des

Références

[1] Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Paris: Inserm; 2012.

[2] Beck F, Guignard R. La dépression en France : évolution de la prévalence, du recours au soin et du sentiment d'information de la population par rapport à 2005. La Santé de l'homme. 2012;421:43-5.

Références

[3] Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Paris: Flammarion; 2002.

[4] Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. Cell Mol Life Sci. 2009;66:2985-3008.

[5] Faure S, Étienne-Selloum N. Sciences du médicament. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Volume 2. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

[6] Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ. 2009;11:339.

[7] Allais D. Le millepertuis. Act Pharm. 2008;471:45-7.

[8] Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat). www.lecrat.org

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Encadré 4. Inhibiteur de la monoamine oxydase et crises hypertensives

✦ **Les crises hypertensives** chez des patients traités par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), consécutives à la consommation d'alcool et d'aliments riches en tyramine, se caractérisent par une céphalée occipitale et une raideur méningée, éventuellement associées à une photophobie, des nausées et vomissements, une mydriase, des sueurs et des palpitations.

✦ **Pharmacologiquement,** ces crises s'expliquent par l'accumulation de tyramine dans la circulation sanguine suite à l'inhibition irréversible des monoamines oxydases (MAO) responsables de sa dégradation. La tyramine circulante stimule ensuite la libération massive et soudaine de noradrénaline, par un effet *amphetamine-like*. Cet effet secondaire majeur, également appelé *cheese-effect* ou "effet fromage" de par son origine la plus fréquente, peut être mortel par collapsus vasculaire ou hémorragie cérébrale.

fonctions rénale et hépatique (risque de surdosage), la posologie initiale devant toujours être réduite dans cette population ;

- des restrictions alimentaires strictes imposées aux patients traités par IMAO non sélectif par le risque de pic hypertenseur ; ainsi, les alcools et aliments riches en tyramine sont contre-indiqués, et l'apparition de palpitations ou de céphalées impose l'arrêt immédiat du traitement.

Effets indésirables des autres antidépresseurs

✦ **Les effets indésirables de la miansérine et de la mirtazapine** sont essentiellement neurologiques et psychiques, et faiblement anticholinergiques (mirtazapine) : somnolence, augmentation de l'appétit et prise de poids, hypotension orthostatique et vertiges, sécheresse buccale, constipation. Des anomalies hépatiques et hématologiques sont possibles, notamment chez les sujets âgés (> 65 ans), nécessitant une réduction de la posologie et une surveillance de la numération-formule sanguine (NFS).

✦ **La tianeptine** présente des effets indésirables très similaires, auxquels s'ajoutent des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, gastralgies…). L'hépatotoxicité impose une surveillance étroite des enzymes hépatiques. Les cas de toxicomanies ne sont pas rares (1/1 000), à l'origine d'un durcissement récent des règles de prescription et de délivrance.

✦ **Les effets neuropsychiques de l'agomélatine** sont relativement fréquents. Cependant, ce sont les atteintes hépatiques qui constituent le risque majeur de ce nouvel antidépresseur. La fonction hépatique est donc contrôlée à l'instauration du traitement, puis très régulièrement au cours des six premiers mois. L'agomélatine doit être utilisée avec prudence chez les patients alcooliques ou présentant un risque de dysfonction hépatique, d'origine médicamenteuse ou pathologique (diabète, obésité, stéatose). Tout signe clinique évocateur d'une atteinte hépatique et toute élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale imposent l'arrêt du traitement.

À propos des sels de lithium

Le lithium est le médicament de référence en première intention dans la prévention de la maladie bipolaire ou psychose maniaco-dépressive.

Il est classique de recommander une répartition de la posologie quotidienne en deux ou trois prises afin de limiter l'importance des pics lithiémiques suivant l'ingestion du produit et d'assurer une stabilité du lithium plasmatique au long du nycthémère. La fourchette lithiémique thérapeutique se situe entre 0,5 et 0,8 mmol/L pour les formes à libération immédiate et entre 0,80 et 1,2 mmol/L pour les formes à libération prolongée (LP). En pratique, il est admis de poursuivre la lithiothérapie le plus longtemps possible. Lorsqu'un arrêt du traitement s'impose, il est conseillé de recourir à un arrêt progressif, même s'il n'existe pas de dépendance.

Des contre-indications doivent être respectées : insuffisance rénale grave et insuffisance cardiaque.

Environ 50 à 75 % des patients traités par sels de lithium présentent au moins un effet indésirable. Ces effets sont le plus souvent mineurs et dose-dépendants (tremblements, troubles digestifs et thyroïdiens, prise de poids). L'association des sels de lithium à des diurétiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) justifie une surveillance étroite, voire un réajustement de la posologie. Il est conseillé de pratiquer régulièrement des dosages de lithiémie et de créatinémie.

Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs

Du fait de leurs propriétés pharmacodynamiques mais également pharmacocinétiques d'inhibition enzymatique, les antidépresseurs sont largement pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses. Le pharmacien, spécialiste du médicament, a une vue globale des traitements consommés par les patients, notamment par le biais du dossier pharmaceutique. Une bonne connaissance des interactions médicamenteuses impliquant les différentes classes d'antidépresseurs s'avère donc primordiale.

Mots clés - antidépresseur ; contre-indication ; iatrogénie médicamenteuse ; interaction ; syndrome sérotoninergique

Drug interactions with antidepressants. Due to their pharmacodynamic properties as well as their enzyme inhibitor pharmacokinetic properties, antidepressants have a high potential for drug interactions. The pharmacist, a medication specialist, has a global view of the treatments taken by patients, notably thanks to their pharmaceutical file. Sound knowledge of drug interactions involving the different classes of antidepressants is therefore essential.

Keywords - antidepressant; contraindication; drug iatrogenesis; interaction, serotonin syndrome

Nathalie NIEDERHOFFER[a]
Maître de conférence

Nelly ETIENNE-SELLOUM[a]
Maître de conférence, praticien hospitalier

Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie
74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch cedex, France

[b]UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Parmi les points essentiels que l'équipe officinale doit vérifier au moment de la dispensation d'antidépresseurs, l'absence de contre-indications médicamenteuses prend une place importante. En effet, depuis leur commercialisation plus ou moins ancienne, l'usage assez large de ces thérapeutiques a permis de mettre en évidence des interactions cliniquement significatives (*tableau 1*). C'est ainsi que certaines d'entre elles peuvent aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital du patient, ce qui exige évidemment la plus grande rigueur dans la validation pharmaceutique de la prescription, au regard des traitements associés.

Associations des antidépresseurs entre eux

✦ **L'association d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif à un antidépresseur,** quel qu'il soit, est contre-indiquée, en raison d'un risque de syndrome sérotoninergique (*encadré 1*). Il est donc absolument nécessaire de respecter un intervalle de 15 jours entre l'arrêt de l'IMAO non sélectif et l'instauration d'un autre antidépresseur. Dans le sens inverse, il est conseillé de respecter un délai d'un jour (tianeptine), de trois jours (miansérine), de cinq jours (mirtazapine, moclobémide), de sept jours (autres antidépresseurs), ou encore de cinq semaines (fluoxétine) avant de débuter l'IMAO.

✦ **Selon les recommandations, il n'y a pas lieu d'administrer plus d'un antidépresseur en première intention** lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif [1,2]. Il n'y a pas non plus de raison d'associer systématiquement, en début de traitement, un anxiolytique, un hypnotique, un thymo-régulateur ou un neuroleptique à un antidépresseur. Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation ou du risque de levée d'inhibition justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

Encadré 1. Manifestations du syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par des effets d'ordres :

- **psychique** (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma) ;
- **moteur** (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, hyperactivité) ;
- **végétatif** (hypo- ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons) ;
- **digestif** (diarrhées).

* *Auteur correspondant.*
Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.019

Tableau 1. Principales interactions médicamenteuses et précautions impliquant les antidépresseurs.

Classes	Contre-indications	Associations déconseillées	Précautions d'emploi
Imipraminiques	IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO aux imipraminiques, ou de sept jours pour passer des imipraminiques aux IMAO)	IMAO sélectifs, amphétamines et dérivés, alcool, ISRS, clonidine et apparentés, oxitriptan, rilménidine, sympathomimétiques mixtes	Anticholinergiques, miansérine, clozapine, anticonvulsivants, antihypertenseurs, baclofène, dépresseurs centraux
IMAO non sélectifs	Alcool, aliments riches en tyramine et tryptophane, autres antidépresseurs, morphiniques, anesthésiques locaux avec adrénaline, carbamazépine, heptaminol, méquitazine, midodrine, raubasine, triptans, éphédrine, bupropion, mirtazapine, miansérine, sélégiline, tramadol, dextrométorphane, imipraminiques, lévodopa, amphétamines	Rilménidine, sulfamides hypoglycémiants, sympathomimétiques alpha et mixtes	
IMAO sélectifs	IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer de l'IMAO non sélectif au moclobémide, ou de cinq jours pour passer du moclobémide aux IMAO non sélectifs), péthidine, dextrométhorphane, mirtazapine, tramadol, sympathomimétiques, triptans, sélégiline, bupropion	Alcool, anesthésiques généraux, imipraminiques, ISRS, milnacipran, venlafaxine, carbamazépine, lithium, millepertuis	Cimétidine, morphiniques, neuroleptiques, antihypertenseurs
ISRS	IMAO, linézolide, triptans, pimozide, métoprolol, médicaments torsadogènes avec citalopram/escitalopram, fluvoxamine avec duloxétine	IRS, imipraminiques, méthadone, ropinirole, clozapine, olanzapine, alcool, méthotrexate	AVK, lithium, tramadol, phénytoïne, millepertuis, dépresseurs centraux, carbamazépine, diurétiques, sulfamides hypoglycémiants, lamotrigine, IPP, IEC, AINS
IRSNa	IMAO sélectifs ou non, digitaliques, iproniazide, triptans, fluvoxamine, ciprofloxacine, énoxacine, inhibiteurs enzymatiques (avec duloxétine)	IMAO sélectifs, adrénaline et noradrénaline, ISRS, clonidine et apparentés, alcool ; spécifiquement avec la venlafaxine : cimétidine, entacapone, tramadol	Lithium, zolmitriptan, sumatriptan

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AVK : antivitamine K ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Interactions communes à tous les antidépresseurs

Le sultopride (Barnétil®) est contre-indiqué avec la majorité des antidépresseurs en raison d'un risque majoré de troubles du rythme [3]. Sont déconseillés les IMAO sélectifs, mais aussi les médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) tels que l'alcool, la clonidine (Catapressan®, inhibition de l'effet antihypertenseur), les anesthésiques morphiniques, les traitements de substitution aux opiacés, les benzodiazépines, les antiépileptiques, le lithium, les triptans… Ces traitements peuvent être responsables de syndrome sérotoninergique, de majoration des effets sédatifs et des états confusionnels.

Interactions spécifiques aux antidépresseurs tricycliques

Certains médicaments doivent être déconseillés avec les antidépresseurs imipriminiques. Il s'agit des molécules à composante sympathomimétique, les amphétamines et dérivés, les médicaments antihypertenseurs, ainsi que les antiarythmiques (tels que la quinidine). En effet, l'association des médicaments risque de majorer les effets cardiovasculaires des antidépresseurs.
D'autres classes thérapeutiques requièrent des précautions d'emploi en cas d'association avec des antidépresseurs, en particulier :

- **les médicaments vasodilatateurs** (dérivés nitrés) ou hypotenseurs (bêtabloquants), en raison d'une majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique ;
- **les médicaments anticholinergiques** du fait des effets anticholinergiques propres des antidépresseurs tricycliques ;
- **les médicaments abaissant le seuil épileptogène** qui pourraient ainsi majorer le risque de convulsions ;
- **les inhibiteurs enzymatiques,** notamment de l'isoforme CYP2D6 du cytochrome P_{450} (CYP) par diminution du métabolisme hépatique et risque de surdosage en antidépresseurs.

Interactions spécifiques aux antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

✦ **Les autres médicaments sérotoninergiques** risquent de majorer la survenue de syndrome sérotoninergique. Ainsi, le linézolide (Zyvoxid®) ou les triptans, agonistes des récepteurs $5HT_1$, indiqués dans le traitement de la crise de migraine, comme le sumatriptan ou le zolmitriptan, sont contre-indiqués alors que le lithium (Téralithe®) doit être utilisé avec précaution.

✦ **Le métoprolol (Lopressor®, utilisé chez l'insuffisant cardiaque) et le pimozide (Orap®)** sont également contre-indiqués avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) par majoration du risque de bradycardie.

✦ **Les médicaments allongeant l'intervalle QT de l'électrocardiogramme** (neuroleptiques, sétrons, certains antihistaminiques, antiarythmiques de classes I ou III…) sont contre-indiqués avec le citalopram et l'escitalopram en raison du risque de torsade de pointe associé (*encadré 2*).

✦ **Les médicaments agissant sur la fonction plaquettaire et la coagulation,** ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], aspirine, anticoagulants oraux) doivent être associés avec précaution en raison du risque de saignement et d'anomalies de l'hémostase.

✦ **Les inhibiteurs ou substrats des isoformes CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 et CYP2C19,** antiparkinsonien (ropinirole [Adartrel®, Requip®]), antiarythmiques de classe Ic (propafénone [Rythmol®] et flécaïnide [Flécaïne®]), antipsychotiques (halopéridol [Haldol®], rispéridone [Risperdal®], clozapine [Léponex®], olanzapine [Zyprexa®]), anticonvulsivants (carbamazépine [Tégrétol®], phénytoïne [Di-Hydan®], acide valproïque [Dépakine®]) et benzodiazépines sont déconseillés ou doivent être utilisés avec précaution.

✦ **Enfin, les médicaments diurétiques** doivent également être associés avec précaution du fait du risque majoré d'hyponatrémie.

Interactions spécifiques aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

✦ **Les autres médicaments sérotoninergiques** majorent le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique. C'est pourquoi les triptans sont contre-indiqués avec le milnacipran et la venlafaxine, et que le lithium (Téralithe®) doit être utilisé avec précaution.

✦ **Les digitaliques,** potentialisant des effets hémodynamiques, sont contre-indiqués avec le milnacipran.

✦ **Les inhibiteurs du CYP1A2** (fluvoxamine [Floxyfral®], ciprofloxacine [Ciflox®], énoxacine [Enoxor®], cimétidine [Stomédine®, Tagamet® et cimétidine génériques]), diminuent le métabolisme hépatique des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA), majorant ainsi le risque de surdosage. Ils sont contre-indiqués avec la duloxétine et déconseillés avec la venlafaxine.

✦ **L'adrénaline, la noradrénaline et l'entacapone** (Comtan®) risquent de générer un pic hypertenseur et des troubles du rythme. Ils sont donc déconseillés.

✦ **Les médicaments agissant sur la fonction plaquettaire et la coagulation,** ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement doivent être utilisés avec précaution pour prévenir le risque de saignement et d'anomalies de l'hémostase, de même que les diurétiques en raison du risque d'hyponatrémie.

Encadré 2. Prévenir le risque torsadogène

✦ **Le risque torsadogène** de nombreux antidépresseurs (citalopram, escitalopram, venlafaxine, tricycliques…) exige la plus grande prudence en cas de prise concomitante avec d'autres médicaments responsables d'une augmentation de l'intervalle QT [4].

✦ **Ainsi, l'association d'antidépresseurs** avec les antiarythmiques du groupe de la quinidine ou l'amiodarone, ou encore le sotalol, des neuroleptiques (chlorpromazine, halopéridol, amisulpride), des inhibiteurs de tyrosine kinase (lapatinib, imatinib), des antiprotéases (atazanévir, saquinavir), des antihistaminiques H_1 (hydroxyzine, mizolastine, ébastine, féxofénadine, méquitazine), des antibiotiques (macrolides, moxifloxacine), les antifongiques azolés et certains antipaludéens (méfloquine, halofantrine), doit être évitée. De même, les molécules bradycardisantes (bêtabloquants, inhibiteurs calciques…) ou hypokaliémiantes (furosémide, hydrochlorothiazide, laxatifs stimulants…) risqueraient de favoriser la survenue de torsades de pointe.

Interactions spécifiques aux antidépresseurs IMAO

✦ **Les médicaments dépresseurs du SNC** (antidépresseurs, morphiniques, anesthésiques, anticonvulsivants, triptans, bupropion, antiparkinsoniens, antihistaminiques H_1) sont contre-indiqués, en particulier avec l'iproniazide (Marsilid®), en raison du risque de syndrome sérotoninergique ou de majoration des effets sédatifs et confusionnels.

✦ **Le lithium** (Téralithe®) majorant le risque de syndrome sérotoninergique, son association est déconseillée avec le moclobémide.

✦ **L'alcool et les aliments riches en tyramine** (Chianti, certaines bières, fromages fermentés, chocolat, foie de volaille, extraits de levure, viandes faisandées…) sont contre-indiqués avec l'iproniazide en raison du risque de crise hypertensive, parfois appelé "effet fromage".

✦ **De même, les médicaments vasoconstricteurs** risquent d'entraîner des crises hypertensives avec les IMAO :
- l'éphédrine, l'heptaminol (Hept-A-Myl®) et la midodrine (Gutron®) sont contre-indiqués avec l'iproniazide ;
- les sympathomimétiques alpha et mixtes sont déconseillés avec l'iproniazide, ou à utiliser avec précaution avec le moclobémide.

✦ **Les sulfamides hypoglycémiants** sont déconseillés avec l'iproniazide en raison du risque majoré d'atteinte hépatique et/ou d'hypoglycémie.

✦ **Il en est de même pour les autres médicaments hépatotoxiques** dont l'association est déconseillée avec l'iproniazide du fait du risque majoré d'effets indésirables hépatiques.

Références

[1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Octobre 2006. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf

[2] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2002. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_recommandations._2006_12_27__16_20_34_967.pdf

[3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Thésaurus des interactions médicamenteuses. http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0#paragraph_1798

[4] CredibleMeds. QTDrugs lists. https://crediblemeds.org/

[5] Indiana University. Cytochrome P450 drug interaction table. http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Tableau 2. **Antidépresseurs métabolisés par les cytochromes P_{450}.**

Cytochromes P_{450}	Antidépresseurs substrats	Antidépresseurs inhibiteurs
1A2	Agomélatine, imipramine, clomipramine, duloxétine, miansérine	Fluvoxamine, paroxétine
2B6	Sertraline	
2C9	Fluoxétine, fluvastatine	Fluoxétine, fluvoxamine
2C19	Sertraline, citalopram	Fluoxétine, fluvoxamine
2D6	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, miansérine, paroxétine, venlafaxine, duloxétine, moclobémide	Fluoxétine, paroxétine, citalopram, fluvoxamine, doluxétine, sertraline
3A4	Imipramine, clomipramine, amitryptiline, sertraline, mirtazapine, venlafaxine, citalopram	Fluoxétine

✦ **L'association d'inhibiteurs/inducteurs de CYP** (millepertuis, cimétidine) est déconseillée ou nécessite des précautions d'emploi avec le moclobémide par diminution ou augmentation du métabolisme hépatique et risque de surdosage ou de sous-dosage. Si l'association s'avère nécessaire, une surveillance clinique régulière doit être instaurée ainsi qu'une adaptation posologique éventuellement.

Interactions spécifiques à l'agomélatine

✦ Les inhibiteurs de CYP1A2 diminuent le métabolisme hépatique de l'agomélatine (Valdoxan®) et risquent ainsi d'induire un surdosage. De ce fait, les inhibiteurs puissants (fluvoxamine [Floxyfral®], ciprofloxacine [Ciflox®]) sont contre-indiqués et les inhibiteurs modérés (énoxacine [Enoxor®], cimétidine [Stomédine®, Tagamet® et cimétidine génériques], propranolol [Avlocardyl®]) sont déconseillés.

✦ **Les médicaments hépatotoxiques** pouvant majorer le risque d'atteinte hépatique, leur association avec des antidépresseurs n'est pas recommandée, ou, tout au moins, nécessite des précautions d'emploi.

Risque majeur d'interactions pharmacocinétiques au niveau du métabolisme

Les antidépresseurs sont fortement métabolisés par les cytochromes, ce qui les rend particulièrement vulnérables au risque d'interactions médicamenteuses, mais ils peuvent également exercer une inhibition enzymatique sur certaines isoenzymes.

Effets des antidépresseurs sur les différents cytochromes

Un certain nombre d'antidépresseurs présente des propriétés d'inhibition enzymatique au niveau de différents cytochromes (*tableau 2*). Ainsi, ces antidépresseurs inhibiteurs sont capables d'interagir avec des médications concomitantes métabolisées par les mêmes isoformes de cytochromes [5]. Les antidépresseurs sont également plus largement substrats de cytochromes, ce qui implique que leur concentration peut être influencée par des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques de ces cytochromes [3].

Cas du millepertuis

Le millepertuis est un puissant inducteur enzymatique du CYP3A4. Il convient de ne pas lui associer de médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par la même isoforme. En effet, le millepertuis risque d'accélérer le métabolisme des contraceptifs estroprogestatifs, des médicaments antivitamine K (AVK), des immunosuppresseurs ou des anticonvulsivants par exemple, donc de les rendre inefficaces, majorant ainsi le risque de grossesse non désirée, de thromboses, de rejet de greffe ou de crises d'épilepsie.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase métabolisés et d'autres anticancéreux tels que l'irinotécan, le vérapamil, la digoxine, le ticagrélor, les antiviraux et antiprotéases, les antifongiques azolés, la théophylline, etc., sont également contre-indiqués.

Ces nombreuses interactions doivent limiter le recours au millepertuis, en particulier en cas d'automédication.

La dispensation des antidépresseurs au comptoir

La prise en charge thérapeutique d'une dépression fait souvent appel à des antidépresseurs. Au moment de la dispensation, le pharmacien occupe une place privilégiée pour accompagner les patients, notamment dans la prise de leurs médicaments mais aussi, plus globalement, par rapport au vécu de leur pathologie. En effet, peut-être encore davantage que pour d'autres affections, l'écoute est primordiale dans la prise en charge des patients dépressifs.

Mots clés - accompagnement ; conseil ; dépression ; prévention ; soutien

The dispensing of antidepressants at the pharmacy. Treatment for depression often involves antidepressants. When dispensing these drugs, the pharmacist has an important role to play in supporting patients, notably by ensuring they take their medication correctly as well as, more globally, understanding how they are living with their pathology. Indeed, perhaps more so than with other conditions, listening is essential when caring for patients with depression.

Keywords - advice; depression; prevention; support

Nathalie NIEDERHOFFER[a]
Maître de conférence

Nelly ETIENNE-SELLOUM[a]
Maître de conférence, praticien hospitalier

Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie
74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch cedex, France

[b]UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

La prise en charge médicamenteuse est recommandée en cas de survenue d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère. Un accompagnement psychologique parallèle semble améliorer les résultats cliniques et réduire l'incidence des rechutes ; il est donc toujours conseillé.

Dans les formes les plus sévères, la prise en charge initiale peut être assurée en milieu hospitalier, notamment afin de réduire le risque suicidaire rencontré lors de l'instauration des traitements antidépresseurs.

Stratégie thérapeutique

✦ **En fonction des symptômes et des circonstances** entourant éventuellement l'apparition des troubles, le thérapeute peut définir le type de dépression dont souffre le patient et s'orienter vers une classe d'antidépresseurs [1] :

- en cas de dépression endogène/mélancolique (inhibition psychomotrice importante, asthénie), le choix se porte sur un antidépresseur à action prédominante psychotonique ou intermédiaire ;
- en cas de dépression névrotique (agitation, anxiété importante), un antidépresseur à action prédominante sédative ou intermédiaire est privilégié ;
- en cas de dépression réactionnelle, c'est-à-dire consécutive à un événement particulier (décès, perte d'emploi, divorce…), un antidépresseur à action intermédiaire est préféré ;
- en cas de dépression saisonnière, liée à la baisse d'exposition à la lumière naturelle, la luminothérapie est recommandée.

Un traitement médicamenteux n'est recommandé que dans les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée ou sévère.

✦ **En première intention,** il convient de prescrire les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Selon les recommandations, il n'y a pas lieu d'administrer plusieurs antidépresseurs lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif, ni d'associer systématiquement un anxiolytique, un hypnotique ou un neuroleptique à ce traitement [1,2]. Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation ou du risque de levée d'inhibition justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

✦ **L'association d'un thymo-régulateur (lithium) à un antidépresseur** peut améliorer la réponse thérapeutique dans les cas rebelles.

> **À retenir**
>
> Que ce soit à l'hôpital par voie intraveineuse ou en ambulatoire, l'augmentation progressive des posologies d'antidépresseurs est une règle qu'il convient de respecter.

* *Auteur correspondant.*
Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.020

Adaptation posologique

✦ **Le traitement doit toujours être débuté à dose faible,** avant d'être augmenté très progressivement jusqu'à atteindre la dose efficace minimale [3]. À posologie égale, les concentrations plasmatiques peuvent être très différentes d'un sujet à un autre, d'autant que de nombreux antidépresseurs possèdent des métabolites actifs qui présentent de longues demi-vies. Souvent, la demi-vie des molécules, proche de 24 heures, autorise la prise unique.

✦ **Lors de la délivrance d'un traitement antidépresseur,** le patient doit être informé qu'il ne peut espérer une amélioration de ses symptômes avant une à trois semaines, et qu'un délai minimal de deux à huit semaines est nécessaire avant l'obtention d'une réponse thérapeutique complète. Il est donc prudent d'attendre trois à quatre semaines avant de conclure à l'échec thérapeutique et de changer de molécule [1]. Il n'est pas démontré qu'une classe d'antidépresseurs a un délai d'action plus court qu'une autre et que l'administration d'emblée de doses élevées le raccourcisse. Il convient également de préciser au patient qu'il n'est pas recommandé d'associer systématiquement des anxiolytiques ou des hypnotiques aux antidépresseurs.

Modalités d'administration

L'administration est souvent possible en une prise journalière unique. Les antidépresseurs à action prédominante psychotonique ou intermédiaire doivent être pris de préférence avant 17 heures, afin de limiter les risques d'insomnie. À l'inverse, les antidépresseurs à action prédominante sédative doivent être pris plutôt le soir pour faciliter le sommeil. En cas de prises multiples, c'est la plus importante qui doit être proposée en fin de journée.

Durée et maintien du traitement

✦ **Le traitement d'un épisode dépressif comporte deux phases :**
- la phase aiguë, dont l'objectif est la rémission des symptômes, d'une durée moyenne de deux mois ;
- la phase de consolidation, dont l'objectif est de prévenir les rechutes, d'une durée de quatre à douze mois en fonction des symptômes.

✦ **La durée totale du traitement d'un épisode** se situe donc généralement entre six mois et un an. Cependant, il peut être prolongé au-delà afin de prévenir les récidives, par exemple en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs récurrents et rapprochés [3].

Suivi du traitement

Un suivi clinique et thérapeutique du traitement antidépresseur doit être réalisé :
- quelques jours après l'instauration, afin d'évaluer la tolérance à court terme et le risque suicidaire (*encadré 1*) ;
- au cours des deux premières semaines pour évaluer l'évolution clinique, la tolérance et l'observance, et notamment dépister une aggravation possible de la symptomatologie dépressive ;
- à quatre semaines pour évaluer l'efficacité [1].

Encadré 1. Traitement antidépresseur et risque suicidaire

✦ **Le risque suicidaire** doit être pris en compte tout au long du traitement, notamment chez le jeune adulte.

✦ **Il faut rechercher, avec l'aide de l'entourage du patient,** tout signe d'apparition d'un comportement hostile (agressivité, opposition, colère) ou suicidaire (idées ou menaces suicidaires, passage à l'acte), notamment en début de traitement.

✦ **La survenue de symptômes** tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité, la nervosité et *a fortiori* les idées suicidaires, nécessite des précautions particulières et d'en informer le médecin prescripteur.

Arrêt du traitement

✦ **L'arrêt du traitement est toujours progressif et programmé avec le patient** afin d'éviter tout syndrome de sevrage (*encadré 2*).

✦ **L'arrêt doit se faire en quelques semaines,** en diminuant, par exemple, d'un quart la dose journalière toutes les semaines. Pour les traitements supérieurs à un an, il doit être étalé sur plusieurs mois, en diminuant, par exemple, tous les mois, d'un quart la dose journalière [1].

Encadré 2. Le syndrome de sevrage

✦ **Des symptômes sévères peuvent apparaître lors de l'arrêt trop rapide d'un traitement antidépresseur**, tels qu'irritabilité, anxiété, vertiges, troubles du sommeil et syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, malaise, nausées, vomissements, diarrhées, frissons). Un traitement prolongé, une posologie élevée, un arrêt brutal ou une demi-vie courte de la molécule constituent des facteurs de risque de survenue d'un syndrome de sevrage.

✦ **Ce syndrome survient dans les quatre à sept jours suivant l'arrêt** du traitement et dure en moyenne une semaine. Il est donc important de respecter les règles d'arrêt, consistant en une diminution progressive de la posologie, afin de réduire les risques d'apparition de ces symptômes. Dans le cas où un syndrome de sevrage surviendrait, il est important de rassurer le patient sur son caractère transitoire, et de revenir temporairement, si nécessaire, à la posologie précédente de l'antidépresseur avant de reprendre un sevrage encore plus progressif.

D'un antidépresseur à un autre

En cas d'échec thérapeutique, le passage à une autre molécule ou à une autre classe thérapeutique peut être envisagé. Généralement, un sevrage n'est pas essentiel en cas de changement dans la même classe pharmacologique. En revanche, le passage, par exemple, d'un ISRS à un tricyclique nécessite de respecter une période d'arrêt d'environ cinq fois la demi-vie du premier médicament avant de débuter le second. Un syndrome de sevrage est toujours possible lors de cette phase d'épuration entre les deux médicaments [1].

Populations particulières

✦ **Chez la personne âgée,** il est prudent, d'une manière générale, de réduire la posologie initiale, en raison notamment du risque d'altération des fonctions hépatique et rénale, potentiellement à l'origine d'un surdosage. Le risque de confusion mentale et de chutes associé aux antidépresseurs imipraminiques est majoré. La prescription d'agomélatine n'est pas pertinente chez ces patients (en particulier en cas de démence) puisque son efficacité n'a pas été démontrée. Enfin, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs sont contre-indiqués. Les antidépresseurs apparentés aux tricycliques, mirtazapine et miansérine, plutôt sédatifs, ont montré une bonne efficacité chez les patients âgés.

Une hyponatrémie (souvent majorée par la coprescription avec un diurétique), une hypotension orthostatique ou des troubles de l'équilibre sont les complications les plus fréquentes, entraînant syndrome confusionnel ou chutes. Il est donc recommandé d'évaluer d'éventuels troubles de l'équilibre avant et après traitement, et de surveiller l'ionogramme et la pression artérielle.

✦ **Chez l'enfant et l'adolescent,** seules l'amitriptyline et la fluoxétine disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères. Dans cette population, le traitement pharmacologique par antidépresseurs :

- reste exceptionnel et transitoire ;
- ne se substitue pas à la psychothérapie (traitement de première intention) ;
- s'accompagne d'une surveillance étroite et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement.

La posologie minimale efficace doit être atteinte progressivement, par paliers hebdomadaires, en tenant compte du poids. Il est recommandé de débuter le traitement par la dose la plus faible. Chez l'enfant, il est préférable de multiplier par deux ou trois le nombre de prises journalières afin d'éviter les pics plasmatiques. Comme chez l'adulte, la durée totale du traitement d'un épisode se situe entre six mois et un an, mais la surveillance doit être encore plus étroite, basée sur la mesure régulière des taux plasmatiques permettant le maintien de la fourchette thérapeutique, la surveillance des effets secondaires et la prévention des accidents graves puisque ces effets sont liés aux taux circulants de l'antidépresseur.

Les antidépresseurs imipraminiques (imipramine, clomipramine, amitriptyline) sont également indiqués à partir de l'âge de 6 ans pour traiter l'énurésie fonctionnelle et l'hyperactivité avec déficit de l'attention (seconde intention). La clomipramine, la paroxétine et la sertraline font partie des traitements possibles des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et des troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent.

✦ **Au cours de la grossesse ou de l'allaitement,** les ISRS sont recommandés dans la prise en charge de la dépression et de l'anxiété, mais toujours avec la plus grande prudence et pour une durée aussi brève que possible. Certains antidépresseurs (milnacipran, duloxétine, fluoxétine, IMAO) sont, en revanche, strictement contre-indiqués.

✦ **Chez les conducteurs de véhicule et les utilisateurs de machine** (effet sédatif, baisse de la vigilance), les sujets épileptiques (possibilité d'abaissement du seuil épileptogène), ainsi qu'en cas d'antécédent de pharmaco-dépendance, l'association avec l'alcool est proscrite.

✦ **Chez les patients souffrant de troubles bipolaires,** les antidépresseurs doivent impérativement être associés à un thymo-régulateur (lithium) afin d'éviter une inversion de l'humeur et un virage vers une phase maniaque.

Conduite à tenir en cas d'anesthésie

L'anesthésiste doit être informé si le patient est sous traitement antidépresseur IMAO ou tricycliques (TCA) avant toute anesthésie générale ou locale. Le traitement par iproniazide doit être interrompu 15 jours avant une anesthésie générale.

Conseils associés

Les règles hygiéno-diététiques constituent une aide précieuse dans la prise en charge du patient atteint de dépression. Le pharmacien peut ainsi lui transmettre des conseils qui contribueront à contrôler les signes dépressifs au quotidien. En effet, appliquer des règles d'hygiène de vie peut sensiblement réduire les symptômes d'une dépression légère [4,5].

Respecter certaines règles alimentaires

✦ **Certains aliments augmentent la production des neurotransmetteurs** (en particulier les monoamines comme la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine) en déficit chez la personne déprimée, par l'apport d'acides aminés permettant leur synthèse : tryptophane, tyrosine et phénylalanine, contenus dans les viandes blanches, le poulet, les flocons d'avoine…

Références

[1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Octobre 2006. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf

[2] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2002. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-recommandations._2006_12_27__16_20_34_967.pdf

[3] Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.

[4] Barthélémy S. L'accompagnement du patient dépressif à l'officine. Act Pharm. 2013;52:42-5.

[5] Konne C. La dépression : physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. [Thèse de diplôme d'État de docteur en pharmacie]. Nancy: Faculté de pharmacie, Université de Lorraine; 2012.

✦ **D'autres comme l'avocat, les œufs ou le fromage apportent du tryptophane,** qui est métabolisé en sérotonine dans l'organisme. La sérotonine étant sécrétée le soir, il est recommandé de consommer ces aliments à ce moment. Cependant, ils demeurent déconseillés spécifiquement en cas de traitement par les IMAO. Des compléments alimentaires comme Tryptocalm® peuvent participer à cet apport de tryptophane.

✦ **D'autres apports** doivent être privilégiés :

- des protéines en cas de dénutrition, ce trouble étant très fréquent, en particulier chez la personne âgée ;
- des acides gras poly-insaturés comme les oméga 3 (non synthétisés dans l'organisme), qui permettent d'améliorer le contact entre les neuromédiateurs et leurs récepteurs en augmentant la fluidité, la qualité et l'intégrité des membranes cellulaires ;
- des glucides à faible index glycémique ;
- des légumineuses, des fruits et légumes frais ;
- des aliments riches en vitamine C ;
- des vitamines du groupe B (poisson, viande…) ;
- du magnésium (fruits secs, eaux minérales…).

✦ **En revanche, il doit être conseillé d'éviter** la caféine, le tabac et l'alcool.

✦ **Des règles simples** doivent être suivies :

- augmenter les prises alimentaires dans la journée en fractionnant les repas ;
- prendre ses repas à heures fixes ;
- accroître l'apport hydrique ;
- bien mastiquer les aliments.

Les ISRS doivent être pris pendant ou juste après le repas car leur biodisponibilité se trouve alors augmentée tandis qu'à l'inverse, les tricycliques sont plutôt administrés en dehors des repas.

Équilibrer le sommeil

✦ **La qualité du sommeil est importante** en cas de symptômes dépressifs. Favoriser une régularité dans le rythme du sommeil, ne pas lutter lorsque la fatigue se fait sentir, ou bannir tout excitant (café, thé, sodas, épices) le soir, est essentiel.

✦ **La pratique d'une technique de relaxation ou de méditation** (quelques minutes par jour) favorise également le sommeil et améliore l'efficacité du traitement médicamenteux.

Adopter une activité physique régulière

La pratique sportive a un impact non négligeable sur les symptômes de la dépression. Elle peut diminuer, entre autres, l'anxiété et les altérations cognitives.

De même, les troubles de l'humeur et du sommeil, ainsi que la perte d'estime de soi s'améliorent grandement avec une pratique sportive de 30 minutes par jour, trois à cinq jours par semaine. En effet, l'exercice physique augmenterait la concentration de certains neurotransmetteurs, notamment la sérotonine.

Pour que le patient adhère plus facilement à cette idée, il peut lui être conseillé de choisir une activité qui lui plaise vraiment et de se fixer, au début, des objectifs raisonnables.

Une pratique collective est recommandée car elle implique des rencontres avec d'autres personnes et lutte ainsi contre le repli sur soi.

Maintenir les liens sociaux

Un patient dépressif, qui risque de rencontrer des difficultés à s'adapter au monde extérieur a besoin de soutien. Pourtant, entretenir des liens sociaux devient compliqué pour la personne qui souffre d'une perte d'estime de soi. L'entourage doit être impliqué dans la pathologie.

La période de rémission est la plus propice pour entretenir des relations avec ses proches. En revanche, pendant les périodes de crises, le pharmacien doit conseiller au patient de se tourner vers un groupe de parole ou un thérapeute. Il existe également des associations de malades dont il peut donner les coordonnées.

Conseils en vue de favoriser l'observance

L'observance thérapeutique correspond à la façon dont un patient suit les prescriptions médicales et coopère à son traitement. Meilleure est l'observance, meilleures sont les réponses au traitement et les chances de rémission, et plus faibles sont les probabilités de rechute et de récidive.

Facteurs de non-observance

✦ **Facteurs liés à la maladie :** image négative de la dépression (témoignant d'une faiblesse ou perçue sans gravité).

✦ **Facteurs liés au traitement :** longue durée et complexité, délai d'efficacité, survenue d'effets secondaires.

✦ **Facteurs liés au patient :** méconnaissance de la maladie et du traitement, manque de confiance dans l'efficacité de ce dernier, peur de la dépendance.

✦ **Facteurs liés au manque de communication :** manque d'informations sur les risques, les effets secondaires et le délai d'action du traitement, mais aussi de consignes explicites et en quantité suffisante ; relation pauvre ou absente avec les professionnels de santé.

Facteurs clés de l'observance

Pour adhérer au traitement, le patient doit prendre conscience qu'il est l'acteur principal de sa maladie. Il doit accepter la prise en charge et être bien informé sur la dépression et les modalités de son traitement.

Retenir l'essentiel pour la pratique

Les antidépresseurs sont en règle générale associés aux approches psychothérapeutiques qui demeurent essentielles.

✦ **Les antidépresseurs de première intention** sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Les tricycliques font partie des traitements de la dépression les plus efficaces, mais sont également indiqués dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les troubles du comportement, des conduites alimentaires, et dans certaines douleurs neuroleptiques. Le bupropion est uniquement indiqué dans l'aide au sevrage tabagique.

✦ **La mise en place du traitement** doit être progressive afin de limiter le risque suicidaire par levée d'inhibition et se faire éventuellement en milieu institutionnel.

✦ **La durée de traitement** doit être de six mois à un an. Il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement plus de six mois après l'obtention de la rémission complète, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés, récurrents et rapprochés.

✦ **Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement,** mais la posologie doit être diminuée progressivement pour éviter un syndrome de sevrage (diminution graduelle de 25 % de la dose par semaine sur quatre semaines).

✦ **Le risque majeur de l'utilisation des antidépresseurs** est la survenue d'effets cardiaques comme des troubles de la conduction, des arythmies ou une tachycardie. Les ISRS et IRSNA sont globalement mieux tolérés que les tricycliques car ils ne présentent pas d'effets anticholinergiques.

✦ **Afin d'éviter les interactions,** il n'est pas recommandé d'associer les antidépresseurs entre eux. La vigilance doit être de mise avec les autres médicaments sérotoninergiques (inhibiteurs de la monoamine oxydase, triptans…), les médicaments allongeant l'espace QT, de même que les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques.

✦ **Certains conseils** doivent être donnés au patient. Il est notamment nécessaire d'insister sur le fait que l'effet n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement sans avis médical. Il est également recommandé de le prévenir du risque de rechute et de lui apprendre à repérer les signes de dépression.

Observance du traitement

Le pharmacien a un devoir d'aide au patient dépressif pour que celui-ci maintienne et améliore son observance. Pour cela, il doit lui apporter autant d'informations que possible sur les facteurs favorisant la dépression et sur les stratégies thérapeutiques impliquées. Les obstacles à l'observance, comme les craintes que peut ressentir le patient, doivent être abordés afin d'être surmontés.

Gestion des oublis

Si le patient oublie régulièrement de prendre ses médicaments, l'association de la prise à une tâche quotidienne (petit déjeuner, brossage des dents…) peut être conseillée par le pharmacien. De même, des aide-mémoire (montre, portable…) peuvent être utiles.

Le pilulier permet de visualiser le suivi des prises de médicaments durant la journée. Des boîtiers électroniques existent ; ils permettent d'enregistrer les dates et heures de prise des médicaments, et émettent une sonnerie pour les rappeler.

Le pharmacien peut également conseiller au patient d'impliquer ses proches dans sa thérapeutique afin de l'aider, par exemple en lui rappelant de prendre son traitement.

Liens avec les autres professionnels de santé

Le pharmacien est le dernier maillon de la chaîne de soins. C'est lui qui est en charge du contrôle des prescriptions et qui apporte des conseils au patient concernant son traitement.

S'il repère un oubli, une interaction ou une contre-indication, par exemple, il ne doit pas hésiter à contacter le prescripteur pour échanger avec lui et définir ensemble la meilleure stratégie à adopter dans l'intérêt du patient. Le pharmacien peut aussi, s'il le juge nécessaire, prendre contact avec lui pour l'informer de difficultés rencontrées (questions sur le traitement, anxiété, idées noires…).

Il doit également conseiller au patient de reprendre rendez-vous avec son médecin s'il se rend compte d'une évolution défavorable de sa pathologie et ce, malgré un traitement bien conduit, ou si l'observance ne paraît pas optimale.

Pour en savoir plus

- Académie nationale de pharmacie. www.acadpharm.org
- Allilaire JF. Les antidépresseurs, c'est bon pour la santé et la souplesse des neurones ! L'observatoire. 2008;8:3.
- Briffault X, Caria A, Finkelstein C et al. Chez l'adulte. La dépression. En savoir plus pour en sortir. Repérer les symptômes, connaître les traitements, savoir à qui s'adresser. Saint-Denis: Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes); 2007. http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1057.pdf
- Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P (dir). La dépression en France. Enquête Anadep 2005. Saint-Denis : Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes); 2009. http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1210.pdf
- Comité pour la valorisation de l'acte officinal. www.cvao.org
- Meddispar. Ordre national des pharmaciens. www.meddispar.fr

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Évaluez-vous !

Nathalie NIEDERHOFFER[a]
Maître de conférence

Nelly ETIENNE-SELLOUM[a]
Maître de conférence, praticien hospitalier

Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie
74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch cedex, France

[b]UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Cette formation doit se faire progressivement. Chacun doit trouver le moyen qui lui correspond. Proposez cette formation aux membres de l'équipe officinale et à vos stagiaires. Un travail collégial peut aussi être réalisé lors de sessions de travail.

✦ **Évaluation diagnostique**

Étape 1 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points (1 point par réponse juste). Cette note vous renvoie à la grille d'appréciation.

Étape 2 – Améliorez vos connaissances en travaillant la formation dans ce module.

Étape 3 – Réévaluez-vous en vous attribuant une seconde note. Travailler à nouveau ce module jusqu'à l'obtention d'une note comprise entre 17 et 20 points.

Étape 4 – Laissez de côté ce module pendant quelques semaines, puis réévaluez-vous. Répétez une évaluation sur ce module deux ou trois fois par an.

✦ **Évaluation formative**

Étape 1 – Lisez et travaillez directement à votre rythme le module de formation.

Étape 2 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points.

Étape 3 – Continuez dans le système travail/évaluation jusqu'à ce que votre appréciation soit maximale.

✦ **Sans évaluation**

Si les questions de la grille d'évaluation vous découragent, lisez et travaillez périodiquement et à votre rythme le module de formation, sans réaliser d'évaluation.

✦ **Règlement de la notation**

Chaque question est notée sur 1 point. Pour vous attribuer 1 point, il faut avoir répondu parfaitement aux questions. Si la réponse comporte 3 cases à cocher, il faut avoir coché les 3 cases pour s'attribuer 2 points : si vous n'en avez coché que 2, la note attribuée à cette question est 0.

Entre 18 et 20 points : vos connaissances sont excellentes.

Entre 16 et 18 points : vous avez de très bonnes connaissances, seules quelques améliorations sont nécessaires.

Entre 14 et 16 points : vos connaissances sont plutôt bonnes, vous pouvez les améliorer.

Entre 12 et 14 points : assez bien, mais vous pouvez faire mieux.

Entre 10 et 12 points : moyen, la formation vous apportera les compléments.

Entre 8 et 10 points : vos connaissances sont insuffisantes, la formation est nécessaire.

Entre 6 et 8 points : vous avez des lacunes importantes, travaillez.

Entre 0 et 6 points : très insuffisant, travaillez activement cette formation.

1. Parmi les affirmations suivantes relatives aux indications et aux effets secondaires des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Le syndrome sérotoninergique est le plus souvent bénin et se traduit par une simple fièvre

B ☐ L'usage au long cours d'ISRS implique une décroissance posologique en cas d'arrêt du traitement afin d'éviter un syndrome de sevrage

C ☐ Les ISRS sont indiqués dans les états dépressifs caractérisés d'intensité légère ou moyenne en première intention, chez l'enfant âgé de moins de 15 ans

D ☐ Les ISRS sont plutôt recommandés en seconde intention après échec du traitement par tricycliques (TCA), évalué après quatre à huit semaines d'administration

E ☐ L'association ISRS et diurétiques potentialise le risque d'hypokaliémie

2. Parmi les propositions suivantes concernant les conseils à donner en cas de traitement par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ L'alimentation enrichie en tyramine est déconseillée en cas de traitement par les IMAO

B ☐ Un délai d'une semaine est nécessaire pour passer de la fluoxétine à un IMAO afin d'éviter les effets indésirables

C ☐ Suite à l'arrêt d'un traitement par IMAO, un délai de deux semaines doit être respecté avant la consommation d'aliments riches en tyramine

D ☐ Si le respect des règles diététiques n'est pas optimal, des troubles tels que sueurs, palpitations et maux de tête peuvent apparaître

E ☐ Les antidépresseurs IMAO sont indiqués en première intention dans les épisodes dépressifs d'intensité moyenne à sévère

* *Auteur correspondant.*
Adresse e-mail : sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.021

3. Parmi les affirmations suivantes concernant le mécanisme d'action du lithium, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Il module l'activité de la phospholipase C, effecteur des récepteurs couplés aux protéines G
B ☐ Il inhibe l'inositol monophosphatase, nécessaire à la régénération des phospho-inositols
C ☐ Il inhibe l'inositol monophosphatase, nécessaire à la régénération des phospho-inositols *via* une augmentation de calcium intracytoplasmique
D ☐ S'agissant d'un cation, il mime les effets du sodium, s'accumule dans la cellule, favorisant une perte de potassium et donc une dépolarisation

4. Parmi les affirmations suivantes, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Dans la seconde phase du traitement par ISRS, le seuil de concentration de la sérotonine qui stimule l'autorécepteur est rapidement atteint (en raison de l'activité ISRS) ; ainsi, le neurone sérotoninergique est inhibé et libère moins de sérotonine dans la fente synaptique
B ☐ L'augmentation de 5HT s'explique, entre autres, par le blocage de l'activité de son transporteur spécifique, le transporteur de la sérotonine (SERT)
C ☐ Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ont, au plan central, la même action que l'imipramine
D ☐ Sous l'action d'ISRS, l'action de la sérotonine sur tous les récepteurs est amplifiée, y compris sur les autorécepteurs présynaptiques somatodendritiques 5-HT_{1A}
E ☐ En seconde période de traitement par ISRS, les autorécepteurs trop stimulés finissent par être désensibilisés et les potentiels d'action commencent à être réémis par le neurone sérotoninergique, ce qui se traduit par une libération de la sérotonine au niveau des terminaisons axoniques

5. Parmi les affirmations suivantes relatives aux indications et aux effets secondaires des ISRS, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Le syndrome sérotoninergique est le plus souvent bénin et se traduit par une simple fièvre
B ☐ L'usage au long cours d'ISRS implique une décroissance posologique en cas d'arrêt du traitement afin d'éviter un syndrome de sevrage
C ☐ Les ISRS sont indiqués dans les états dépressifs caractérisés d'intensité légère ou moyenne en première intention, chez l'enfant âgé de moins de 15 ans
D ☐ Les IRSNA sont plutôt recommandés en seconde intention après échec du traitement par ISRS évalué après quatre à huit semaines d'administration
E ☐ L'association ISRS et diurétiques potentialise le risque d'hypokaliémie

6. Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) ne correspond(ent) pas au mécanisme d'action exploité actuellement pour traiter la dépression ?

A ☐ Inhibition du métabolisme de la sérotonine
B ☐ Inhibition de la recapture de la dopamine
C ☐ Blocage des récepteurs adrénergiques alpha-2 présynaptiques
D ☐ Blocage des transmissions cholinergiques
E ☐ Inhibition de la recapture de la noradrénaline

7. Parmi les affirmations suivantes concernant les ISRS, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Ce sont des antidépresseurs de deuxième génération
B ☐ Ils inhibent de manière sélective le transporteur de la noradrénaline (NET)
C ☐ Certains sont utilisables pour la prise en charge des troubles du comportement alimentaire
D ☐ La voie injectable n'est jamais utilisée
E ☐ Leur surdosage peut entraîner des troubles du rythme cardiaque

8. Parmi les propositions suivantes concernant les TCA, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Ils sont recommandés pour la prise en charge de la dépression du sujet âgé
B ☐ Ils sont torsadogènes
C ☐ Un surdosage peut entraîner des convulsions
D ☐ Ils sont utilisables sans risque chez la femme enceinte
E ☐ Un surdosage peut entraîner un syndrome sérotoninergique

9. Quelles sont les associations médicamenteuses qu'il convient d'éviter ?

A ☐ Fluoxétine et venlafaxine
B ☐ Tramadol et iproniazide
C ☐ Tamoxifène et paroxétine
D ☐ Citalopram et sotalol
E ☐ Miansérine et zolmitriptan

10. Parmi les propositions suivantes concernant l'utilisation des antidépresseurs, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ L'amitriptyline doit être administrée de préférence le soir
B ☐ Il convient de prévenir le patient du risque d'aggravation de l'état dépressif en début de traitement
C ☐ Les IMAO sont indiqués dans la prise en charge des douleurs neuropathiques
D ☐ Certains TCA sont indiqués dans le traitement de fond de la migraine
E ☐ L'arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage

11. En combien de temps, une réponse thérapeutique complète après instauration d'un antidépresseur peut-elle être observée ?

A ☐ Un à trois jours
B ☐ Deux à huit jours
C ☐ Une à trois semaines
D ☐ Deux à huit semaines
E ☐ Deux à huit mois

12. Parmi les médicaments suivants, le(s)quel(s) doi(ven)t être évité(s) avec l'escitalopram ?

A ☐ Cyamémazine
B ☐ Mizolastine

C ☐ Dompéridone
D ☐ Iproniazide
E ☐ Chloroquine

13. Dans quelle(s) situation(s) un syndrome de sevrage avec les antidépresseurs peut-il survenir ?
A ☐ En cas d'instauration trop rapide du rapidement
B ☐ En cas d'arrêt brutal
C ☐ En cas de traitement d'une durée trop longue
D ☐ En cas de traitement inefficace

14. Quelle durée minimale d'un traitement antidépresseur doit être respectée ?
A ☐ Une semaine
B ☐ Un mois
C ☐ Trois mois
D ☐ Six mois
E ☐ Un an

15. Parmi les antidépresseurs suivants, le(s)quel(s) génère(nt) des effets anticholinergiques ?
A ☐ Fluoxétine
B ☐ Paroxétine
C ☐ Citalopram
D ☐ Amitriptyline
E ☐ Iproniazide

16. Dans quelles indications des TCA peuvent-ils être employés ?
A ☐ Dépression d'intensité sévère
B ☐ Énurésie nocturne chez l'enfant
C ☐ Troubles du comportement
D ☐ Douleurs neurogènes
E ☐ Maladie d'Alzheimer

17. Parmi les antidépresseurs suivants, le(s)quel(s) est (sont) indiqué(s) chez l'enfant et l'adolescent ?
A ☐ Sertraline
B ☐ Amitriptyline
C ☐ Paroxétine
D ☐ Fluoxétine
E ☐ Iproniazide

18. L'extrait de millepertuis possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les épisodes dépressifs d'intensité faible et transitoire.
A ☐ Vrai
B ☐ Faux

19. Parmi les antidépresseurs suivants, le(s)quel(s) est (sont) contre-indiqué(s) au cours de la grossesse ?
A ☐ Milnacipran
B ☐ Duloxétine
C ☐ Fluoxétine
D ☐ Iproniazide
E ☐ Agomélatine

20. Parmi les signes suivants, le(s)quel(s) peu(ven)t apparaître lors d'un syndrome de sevrage aux antidépresseurs ?
A ☐ Irritabilité
B ☐ Anxiété
C ☐ Vertiges
D ☐ Troubles du sommeil
E ☐ Syndrome pseudo-grippal

Réponses au QCM

1B, D. De nombreux symptômes accompagnent le syndrome sérotoninergique tels que des effets d'ordres psychique (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma), moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, hyperactivité), végétatif (hypo- ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons) et digestif (diarrhées). Chez l'enfant, les antidépresseurs ne sont indiqués qu'en cas de dépression caractérisée.

2A, C, D. Le délai pour passer de la fluoxétine à un IMAO est de cinq semaines. Les IMAO sont réservés aux dépressions rebelles aux autres classes d'antidépresseurs.

3B, D. Le lithium n'a aucun effet sur les récepteurs couplés aux protéines G ou sur l'activité de la phospholipase C. S'il inhibe en effet l'inositol monophosphatase, cette inhibition n'est pas due à une modification de la concentration intracytoplasmique de calcium.

4B, C, D, E. Dans les 15 premiers jours de traitement par ISRS, le seuil de concentration de la sérotonine qui stimule l'autorécepteur est rapidement atteint (en raison de l'activité ISRS). Ainsi, le neurone sérotoninergique est inhibé et libère moins de sérotonine dans la fente synaptique.

5B, D. Le syndrome sérotoninergique est très grave et souvent mal méconnu. Il associe un ensemble de symptômes d'ordres digestif (diarrhées), végétatif (sueurs, dysrégulation thermique, hypo- ou hypertension), moteur (myoclonies, tremblements), neuropsychique (confusion, agitation, voire coma). Si les ISRS sont indiqués dans les états dépressifs d'intensité légère ou moyenne, ils sont contre-indiqués chez le sujet âgé de moins de 18 ans. L'association ISRS et diurétiques potentialise le risque d'hyponatrémie.

6D. Les effets anticholinergiques sont des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques.

7A, C. La fluoxétine est indiquée dans la boulimie ; le citalopram est indiqué par voie injectable dans les épisodes dépressifs majeurs.

8C, E. Les effets atropiniques, cardiovasculaires et neuropsychiques rendent l'utilisation des tricycliques délicate chez le sujet âgé ; arythmogènes mais non torsadogènes ; les ISRS sont préférés chez la femme enceinte et allaitante.

9A, B, C, D. L'association de deux antidépresseurs n'est pas contre-indiquée, mais il est préférable d'associer un antidépresseur sérotoninergique avec un antidépresseur noradrénergique (par exemple, mirtazapine ou miansérine). Le tramadol et les IMAO sont contre-indiqués en association (risque de syndrome sérotoninergique). La paroxétine est un inhibiteur puissant du CYP2D6 responsable de la transformation du tamoxifène en métabolite actif (risque de perte d'efficacité). Le citalopram et le sotalol sont torsadogènes. L'association zolmitriptan et miansérine ne présente pas de risque de syndrome sérotoninergique.

10A, B, D, E. L'amitriptyline est sédative. Les tricycliques sont utilisables dans la migraine et les douleurs neuropathiques.

11D. La réponse thérapeutique complète d'un antidépresseur est généralement observée en deux à huit semaines.

12A, B, C, D, E. L'ensemble de ces médicaments doit être évité en raison du risque torsadogène.

13B. Un syndrome de sevrage survient en cas d'arrêt brutal de l'antidépresseur.

14D. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant six mois à un an.

15D. Les imipraminiques sont responsables de propriétés atropiniques.

16A, B, C, D. Les antidépresseurs ne sont pas utilisés pour traiter la maladie d'Alzheimer.

17B, D. Seuls l'amitriptyline et la fluoxétine disposent d'une AMM chez l'enfant.

18A. Le millepertuis n'est pas indiqué dans les épisodes caractérisés de dépression d'intensité modérée ou sévère.

19A, B, C, D. L'agomélatine n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte.

20A, B, C, D, E. De nombreux signes de sevrage peuvent apparaître lors d'un syndrome de sevrage, tels qu'une irritabilité, de l'anxiété, des vertiges, des troubles du sommeil, mais également une rhinorrhée, une myalgie, un malaise, des nausées, des vomissements, des diarrhées et des frissons.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.